

Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Sveučilišni preddiplomski studij kemije

Lucija Jaković

**Aspartam i njegovo toksično djelovanje**

**Aspartame and its toxigenicity**

Završni rad

Mentorica: doc.dr.sc. Mirela Samardžić

Osijek, 2017.

## SAŽETAK

Aspartam je metilni ester dipeptida koji se sastoji od asparaginske kiseline i fenilalanina. Postoje 2 oblika aspartama, oblik a i b, a samo je oblik a sladak. On je otprilike 200 puta slađi od saharoze. Upotreba aspartama odobrena je u širokom rasponu prehrambenih proizvoda (više od 6000), u 90 zemalja diljem svijeta. Aspartam je predmet brojnih studija kancerogenosti. Otkrio ga je 1965. godine kemičar James M. Schlatter, kada je testirao lijek protiv čira te tako otkrio sladak okus tog spoja.

Ključne riječi: aspartam, sladilo, kancerogenost

## Abstract

Aspartame is a methyl ester dipeptide which consists of aspartic acid and phenylalanine. There are two forms of aspartame, form a and form b, but only a form is sweet. It is approximately two hundred times sweeter than sucrose. Usage of aspartame is approved widely in nutritional products in more than six thousand products in ninety countries world wide. Aspartam is a subject of many studies of cancerogenicity. It has been discovered by chemist James M. Schlatter in 1965. when he tested drug for gastric ulcer and discovered sweet taste of this product.

Keywords: aspartame, sweetener, carcinogenicity

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. VRSTE ADITIVA.....	2
3. LISTA PROIZVODA KOJI SADRŽAVAJU ASPARTAM .....	3
4. ASPARTAM I NJEGOVA KEMIJSKA SVOJSTVA .....	4
5. POVIJEST ASPARTAMA .....	5
6. METODE ODREĐIVANJA UMJETNIH SLADILA.....	6
7. ŠTO SE DOGAĐA S ASPARTAMOM NAKON GUTANJA? .....	7
8. KOLIKO JE SIGURNOST ASPARTAMA?.....	9
8.1. Pregled sigurnosti .....	9
8.2. Procjena sigurnosti aspartama .....	10
8.3. Pretklinička procjena sigurnosti aspartama.....	11
8.4. Preporučena doza aspartama .....	11
8.5. Fenilalanin i neurokemija .....	13
8.6. Sigurnost metanola iz aspartama u ishrani .....	13
8.7. Povezanost aspartama i glavobolje .....	14
8.8. Povezanost aspartama i alergijske reakcije .....	14
8.9. Aspartam i tumori mozga .....	14
8.10. Korištenje aspartama u potencijalno osjetljivoj populaciji .....	15
8.11. Endokrina funkcija i aspartam .....	15

9. PROCJENA APETITA UNOSA HRANE I KORISNOSTI KOD KONTROLE TJELESNE TEŽINE .....	16
10. STUDIJE O TOKSIČNOSTI ASPARTAMA .....	17
11. NEŽELJENE REAKCIJE I NEŽELJENI EFEKTI ASPARTAMA .....	20
12. ZAKLJUČAK .....	22
13. LITERATURA .....	23

# 1.UVOD

Što su prehrambeni aditivi?

Prehrambeni aditivi su tvari koje se ne konzumiraju kao hrana, niti su poznati sastojak određene hrane ne uzimajući u obzir hranjivu vrijednost. Dodavanje aditiva u hranu je namjerno zbog tehnoloških razloga u proizvodnji, obradi, pripremi, preradi, pakiranju, prijevozu ili skladištenju. Posljedica dodatka aditiva ili njegovog derivata je da će postati izravno ili neizravno sastojak hrane, što je određeno propisima Republike Hrvatske. Pojednostavljeno, aditive možemo opisati kao tvari određenog kemijskog sastava koje obično nemaju nikakvu hranjivu vrijednost, a dodaju se hrani radi mijenjanja njezinih svojstava tijekom industrijske proizvodnje, pakiranja, transporta i čuvanja hrane. Prije industrijalizacije i otkrića modernih aditiva ljudi su prerađivali hranu koristeći tvari koje se ne ubrajaju u prehrambene aditive jer su utjecali na sama svojstva hrane. Tako naprimjer kuhinjska sol i ocat služe kao konzervansi, a limunov sok kao antioksidans itd. Dodavanje aditiva utječe na neka obilježja hrane na način da ubrzavaju, olakšavaju i skraćuju proizvodnju. Konzervansi služe kako bi zaštitili hranu od kvarenja, arome i bojila služe kao nadomjestak prirodne boje, okusa i mirisa koje hrana izgubi tijekom proizvodnje. Za produljenje roka trajanja koriste se antioksidansi. Zahvaljujući aditivima transport hrane je moguć i u udaljena područja, uz to omogućuju dugoročnije skladištenje što ponudu čini raznovrsnijom bez obzira na godišnje doba ili mjesto proizvodnje. U ponudi pronalazimo širok raspon tzv. *light* proizvoda, odnosno proizvoda smanjenje energijske vrijednosti koji postoje zahvaljujući umjetnim sladilima, stabilizatorima i emulgatorima. Proizvođači koriste pojačivače okusa, antioksidanse, sredstva za konzerviranje i aditive kako bi neovisno o vrsti i kakvoći sirovine od koje su proizvedeni mogli dizajnirati izgled, boju, miris i okus proizvoda. Uzmimo za primjer vegansku hranu, koja ima sve karakteristike mesa ali ne sadržava meso, nego je glavni sastojak soja. Izgled i okus veganske hrane dobije se upotrebom aroma, bojila, pojačivača okusa i konzervansa. Proizvođači štede na različitim voćnim pripravcima koristeći umjetna bojila i arome koje su jeftinije. Bezalkoholnim pićima sladila i arome daju tipičan okus, bojila privlačan izgled, a ugljikov dioksid osvježavajući karakter, dok konzervansi čine pića dugotrajnijima. Na taj način tijekom kupnje bezalkoholnih pića skupo plaćamo aditive koji se u njima nalaze. Slično je i sa voćnim sladoledima, pudinzima, desertima te ostalim proizvodima koji sadržavaju voće, čiju privlačnost pojačavaju dodane arome i bojila [1].

## 2. VRSTE ADITIVA

U Republici Hrvatskoj dopuštena je upotreba 317 aditiva koji su označeni E – brojem te su svrstani u različite kategorije ovisno o svojim učincima. Česti slučaj kod potrošača je da poistovjećuju aditive i konzervanse. Postoje primjeri gdje potrošači pogrešno interpretiraju etiketu „bez konzervansa“ smatrajući da ta hrana ne sadrži aditive.

Konzervansi su tek jedna od dvadesetak različitih kategorija aditiva u koje se ubrajaju bojila, emulgatori, antioksidansi, emulgatorske soli, stabilizatori, zgušnjivači, modificirani škrobovi, pojačivači arome, regulatori kiselosti i tvari za zaslađivanje. Radi smanjivanja trenja na dodirnim površinama tijekom izradbe namirnica koriste se tvari za postizanje klizavosti, dok se pojačivači okusa koriste radi isticanja ili poboljšanja djelovanja aroma u hrani, od kojih su najpoznatiji glutamati (E621 – E625).

Tvari za zaslađivanje obuhvaćaju zamjene za šećer i umjetna sladila, a u hrani stvaraju sladak okus. Umjetna sladila mogu biti i po nekoliko stotina puta slađa od šećera, ali nemaju gotovo nikakvu kaloričnu vrijednost. Tu spada aspartam (951), ciklaminska kiselina (E952), saharin (E954) itd. Oni zamjenjuju šećer u mnogim proizvodima koji sadrže smanjenu energijsku vrijednost. Za njihovu razgradnju u organizmu nije potreban inzulin, stoga se rabe u proizvodima za dijabetičare. Osim tvari koje sadržavaju oznaku E – broja, u proizvodnji hrane koristi se veliki broj drugih tvari koje nemaju tu oznaku te se samo u iznimnim slučajevima pojavljuju na deklaraciji proizvoda jer za njih vrijede posebna pravila o deklariranju. To su pomoćne tvari u proizvodnji, enzimi i arome [2].

### 3. LISTA PROIZVODA KOJI SADRŽAVAJU ASPARTAM

Aspartam se najčešće nalazi u nisko kaloričnim pićima i pićima koja ne sadržavaju šećer, kao što su: gazirani sokovi, energetske napitke prikazani na Slici 1.



*Slika 1. Neki od proizvoda koji sadržavaju aspartam [3]*

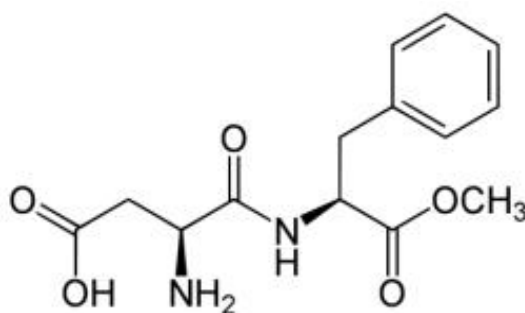
Aspartam nije termički stabilan, što znači da se razlaže na visokim temperaturama. Zbog toga se ne koristi previše u hrani koja zahtjeva pečenje na visokim temperaturama. Aspartam se koristi kao alternativni šećer u hrani koja sadrži malo ugljikohidrata, kao što su pahuljice, granole i proteinske pločice.

Deserti i bomboni koji ne zahtijevaju pečenje na visokim temperaturama koriste aspartam kao zamjenu za šećer, uključujući sladoled, bombone i žvakače gume. Aspartam se također nalazi u produktima kao što su kečap, umaci, preljevi i marinade [4].



## 4. ASPARTAM I NJEGOVA KEMIJSKA SVOJSTVA

Aspartam je sladilo visokog intenziteta i pojačivač okusa. Po svojoj kemijskoj strukturi aspartam je metilni ester dipeptida koji je građen od asparaginske kiseline i fenilalanina. Slika 2 pokazuje kemijsku strukturu aspartama. Aspartam je neenergijsko sladilo N-L-fenilalanin 1-metil ester, čija je formula  $C_{14}H_{18}N_2O_5$ . On je bijeli kristalni prah s talištem oko  $246.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , slatkog okusa i mirisa. Aspartam je topljiv u toploj vodi i i kiselim otopinama, a manje topljiv u kloroformu. Topljivost aspartama u vodi je na  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  približno  $18.2\text{ mg/mL}$ . U prisutnosti vlage, aspartam se počinje hidrolizirati, dolazi do formiranja aspartilfenilalanina i diketopiperazin derivata, pri čemu dolazi do gubitka slatkoće. Može se proizvoditi kemijskom sintezom iz asparaginske kiseline, fenilalanina i metanola te se također može proizvesti iz genetički modificiranih sirovina. Razgradnjom aspartama u ljudskom organizmu oslobađa se oko  $4\text{ kcal/g}$ . Aspartam je dvijesto puta slađi od šećera saharoze. Konzumaciju ovog aditiva karakterizira zaostali okus u ustima, za čije se maskiranje rabi kombinacija umjetnih sladila. On se dodaje u preko 6000 prehrambenih proizvoda, a najčešće se nalazi u bezalkoholnim pićima, bombonima, žvakačim gumama koje ne sadržavaju šećer te u različitim vitaminskim pripravcima koji ne sadržavaju šećer. Aspartam se pri visokim temperaturama raspada i gubi slatkoću pa nije pogodan za kuhanje i pečenje. U europskom sastavu označavanja prehrambenih aditiva E - brojevima ima kod E951. Upotreba aspartama je postala izrazito raširena u svijetu, nalazi se na gotovo svim policama i gotovo u svim ugostiteljskim objektima. Smatra se da je najveća potrošnja aspartama u Europi, više od deset tisuća tona godišnje, a upotrebljava ga više od dvijesto milijuna ljudi redovito u svoje prehrambene svrhe.



Slika 2. Kemijska struktura aspartama [5]

## 5. POVIJEST ASPARTAMA

Aspartam je otkiven tijekom testiranja lijeka protiv čira na želucu koji je proučavao kemičar James M. Schlatter. On je sasvim slučajno 1965. godine otkrio sladak okus tog kemijskog spoja. Poslije otkrića aspartama započeo je dugotrajan proces da se dopusti upotreba aspartama u ulozi umjetnog sladila, što nije bio jednostavan zadatak. Nakon žalbe znanstvenika Johna W. Oneya, američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je 1975. godine donijela zaključak da aspartam ne smije biti dopušten na tržištu zbog negativnih posljedica na zdravlje. Do 1980. godine smatralo se da je aspartam štetan i da se nad svakom tvrtkom koja pokušava uvesti aspartam na tržište treba provesti pravni postupak, ali ni odluke američke agencije za hranu i lijekove nisu dovele do prestanka upotrebe aspartama. Ubrzo nakon promjene direktora na čelu američke agencije odobrena je upotreba aspartama u hrani, a nedugo zatim i u pićima [2].

## 6. METODE ODREĐIVANJA UMJETNIH SLADILA

Postoji nekoliko metoda određivanja umjetnih sladila: spektrofotometrijske metode, titrimetrijske metode, metode tekućinske kromatografije i metode kapilarne elektroforeze visoke učinkovitosti (HPCE).

Određivanje i odvajanje umjetnih sladila aspartama, acesulfama K, natrijeva saharina i natrijeva ciklamata u bezalkoholnim pićima i prehrambenim proizvodima odvija se korištenjem dviju metoda tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC). Sva četiri spoja se lako mogu odrediti i odvojiti uz pomoć detektora s nizom dioda.

Prva metoda odnosi se na kromatografsko razdvajanje aspartama, acesulfama K i natrij saharina na C18 koloni izokratnim ispiranjem fosfatnog pufera i acetonitrila kao mobilne faze.

Druga metoda služi za određivanje natrijeva ciklamata na C18 koloni s metanolom i vodom kao mobilnom fazom. Metode su pokazale jako dobre analitičke karakteristike u povoljnim eksperimentalnim uvjetima [6].

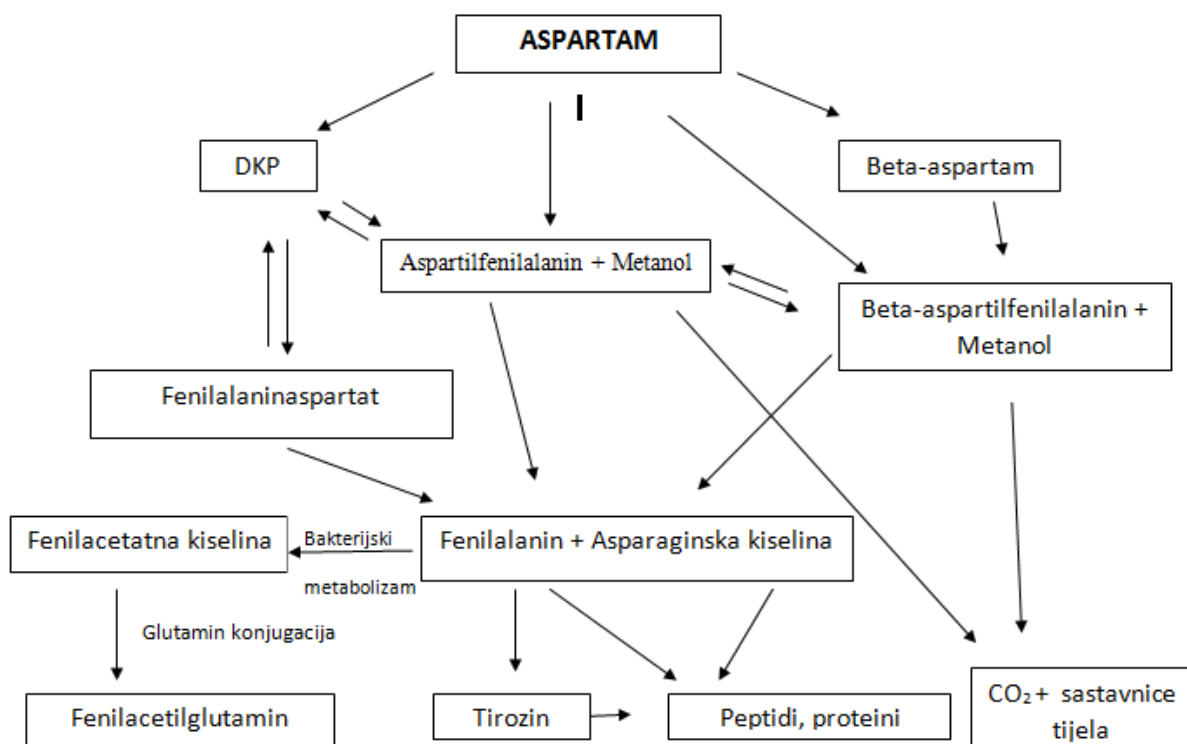
Metoda koja se koristi za analizu aspartama u prehrambenih proizvodima koristi kapilarnu elektroforezu visoke učinkovitosti s golom kapilalom, detekcijom na 211 nm i puferom pH vrijednosti 2.14. Vrijeme provođenja analize je brže u odnosu na HPLC metodu [7].

Titrimetrijske i spektrofotometrijske metode za određivanje aspartama koriste N-bromsukcinimid (NBS), acetonsku perklornu kiselinu i natrijev metoksid kao titrante, uz korištenje unutarnjih pokazatelja u titrimetrijskom ispitivanju. NBS-metol-sulfanilamid se koristi za indirektno spektrofotometrijsko određivanje aspartama. Kompleksi naboja koji nastaju između aspartama i kinona istraženi su za njihovo spektrofotometrijsko određivanje [8].

## 7. ŠTO SE DOGAĐA S ASPARTAMOM NAKON GUTANJA?

Prirodne aminokiseline asparaginska kiselina i fenilalanin su glavni sastojci aspartama, uz to one su komponente proteina u našem tijelu i hrani. Dodavanjem metilne skupine došlo je do modificiranja fenilalanina. Proteini koje uzimamo iz hrane probavljaju se kada dođu do našeg crijeva. Uloga enzima je da razgrađuju probavljene proteine na manje molekule i zasebne aminokiseline i koje su potom apsorbirane u tijelu. Aminokiseline tijelo može upotrijebiti na način da ih poveže i formira nove proteine ili ih koristi za generiranje energije za tijelo.

Aspartam je metaboliziran u zidu tankog crijeva na aspartat, fenilalanin i metanol, da bi kasnije bio neprepoznatljiv u perifernoj krvi ili čak u portalnoj cirkulaciji. Fenilalanin je preveden u jetri u tirozin koji će se oksidirati u ugljikov dioksid. I fenilalanin i tirozin su normalni sastojci ljudske plazme. Dokazano je da je 1-metil grupa uklonjena iz aspartama kao rezultat presistenskog metabolizma i da želudac ne sudjeluje u apsorpciji ili metabolizmu aspartama. Pankreasni enzim alfa-kimotripsin metabolizira aspartam u potpunosti i razgrađuje na metanol i L-aspartil-L-fenilalanin kojeg amidaza prevodi do fenilalanina, koji je aktivno transportiran kroz zid crijeva u portalnu cirkulaciju. Slika 3 pokazuje metabolizam aspartama. Daljnja istraživanja potvrđuju istraživanje aspartama da je on potpuno hidroliziran u crijevima i da ostaje nepromijenjen kada je apsorbiran u sistemska cirkulaciju. Istraživanje koje je provedeno imalo je velik doprinos u radu znanstvenika oko procjene sigurnosti aspartama. Nakon uzimanja aspartama sve reakcije u tijelu bit će uzrokovane jednim od triju sastojaka, fenilalaninom, asparaginskom kiselinom ili metanolom [9].



*Slika 3. Metabolizam aspartama [10]*

Prvotna istraživanja pokazala su da je aspartam gotovo bezopasan i da nema povezanosti između aspartama i tumora, odnosno teških bolesti. Nasuprot tome, novija istraživanja aspartama pokazuju da njegove komponente dovode do određenih zdravstvenih problema i neželjenih reakcija, ali povezanost sa tumorom i dalje nije pronađena. U radu su prikazani rezultati prvotnih istraživanja i onih koji su provedeni u novije vrijeme.

## 8. KOLIKA JE SIGURNOST ASPARTAMA?

Vodeći znanstvenici širom Europe provodili su brojne studije proučavajući sigurnost aspartama, uzimajući u obzir njegove kratkoročne i dugoročne učinke na živa bića. Testiranja su provedena nad eksperimentalnim životinjama uključujući ispitivanja mogućnosti da aspartam izazove rak ili neurotoksičnost te utjecaj na reproduktivnu funkciju, razvoj fetusa i njegov potencijal.

### 8.1. Pregled sigurnosti

Više od 20 godina je prošlo otkako su regulatorne agencije odobrile aspartam kao umjetno sladilo i pojačivač okusa. Sigurnost aspartama i njegovih metabolitičkih sastojaka uspostavljena je opsežnim toksikološkim studijama u životinjskim laboratorijima na način da se upotrebljavala znatno veća doza od doze koju ljudi mogu konzumirati. Dodatna potvrda sigurnosti aspartama potvrđena je kroz studije u više različitih ljudskih subpopulacija, uključujući zdravu dojenčad, djecu, adolescente i odrasle, pretile pojedince, dijabetičare, dojilje i heterozigotne pojedince (PKUH) za genetsku bolest fenilketonuriju (PKU), koji imaju smanjenu sposobnost metaboliziranja esencijalne aminokiseline fenilalanin.

Odobrenje aspartama potaknulo je nekoliko znanstvenih pitanja oko toksičnosti komponenti aspartama. Dodatna istraživanja koja uključuju procjenu mogućih povezanosti između aspartama i glavobolja, ponašanja, raspoloženja, napadaja i spoznaja kao i alergijski tip reakcija i ispitivanje potencijalno osjetljivih subpopulacija, nastavila su se nakon odobrenja korištenja aspartama [11].

## 8.2. Procjena sigurnosti aspartama

Među zaslađivačima visokog intenziteta aspartam je jedinstven jer se metabolizira probavnim esterazama i peptidazama na tri sastojka: asparaginsku kiselinu, metanol i fenilalanin. Ove sastojke tijelo koristi istim metabolitičkim putevima kao i kad su izvedeni iz hrane kao što su: mlijeko, meso, voće i povrće. Ovi sastojci u većim količinama potječu iz obične hrane. Na primjer, čaša nemasnog mlijeka pruža oko šest puta više fenilalanina i trinaest puta više asparaginske kiseline, a čaša soka od rajčice osigurava oko šest puta više metanola nego jednaki volumen pića koja su 100% zaslađena aspartamom. Brojna istraživanja prije i poslije regulatornog odobrenja aspartama usmjerena su na sigurnost tih sastojaka. Prije regulatornog odobrenja aspartama opsežna istraživanja toksikologije su izvedena na životinjama, kako bi se procjenila akutna, subkronična i dugoročna toksičnost, kancerogenost, reproduktivna toksičnost, genetska toksičnost i teratogenost. Istraživanja pokazuju da aspartam nije toksičan, ni kancerogen, ne izaziva mutacije i teratogenost te nema efekte na reproduktivnost i razvoj. Druga istraživanja pokazuju da aspartam nema učinka na središnji živčani sustav, probavni, endokrilni sustav i reproduktivni sustav ili na postnatalni razvoj kod novorođenčadi. Brojna istraživanja metabolizma i tolerancije su provedena kod zdravih odraslih ljudi, novorođenčadi, djece i adolescenata, heterozigota koji boluju od fenilketonurije, pretilih osoba i osoba sa dijabetesom. Istraživanja koja su provodile regulatorne agencije i stručne komisije širom svijeta su pokazala sigurnost aspartama, te je odlučeno da je on siguran za korištenje kao zaslađivač. Stotine milijuna ljudi diljem svijeta koriste aspartam otkako je regulatorno odobren.

Brojne znanstvene nedoumice koje su proizašle oko aspartama su temeljito proučavane provođenjem istraživanja na životinjama, ali i ljudima zbog samog marketinga aspartama.

Prije odobrenja, te su se nedoumice najviše temeljile na hipotetičkoj toksičnosti. Tri metabolitička sastojka aspartama dana u velikim dozama uključuju potencijalnu neurotoksičnost aspartamske kiseline i potencijalne efekte na funkciju mozga. Na zadovoljstvo regulatornih agencija te nedoumice su bile riješene. Količina dokaza koji su proizašli iz dodatnih studija potvrđuju rezultate prijašnjih istraživanja i proširuju količinu informacije o sigurnosti aspartama [11].

### 8.3. Pretklinička procjena sigurnosti aspartama

Na temelju rezultata toksikoloških istraživanja, razine od najmanje 4000 miligrama po kilogramu tjelesne težine i količina dnevno prihvatljivog unosa od 40 miligrama po kilogramu su uspostavljene za aspartam u Europi i Kanadi od strane zajedničkog Odbora za aditive (JECFA). Nakon prvog odobrenja aspartama u SAD-u, Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) je ustanovila dnevni unos aspartama od 20 miligrama po kilogramu tjelesne težine, ali je kasnije povećala dnevni unos na 50 miligrama po kilogramu. Regulatorne agencije procjenjuju sigurnost podataka prema definiranim standardima i međunarodno priznatim statističkim i biološkim kriterijima te regularno pregledavaju predkliničku sigurnost podataka [11].

### 8.4. Preporučena doza aspartama

Prema zadnjim istraživanjima prosječna dnevna doza unosa aspartama u Americi je bila 3 miligrama po kilogramu tjelesne težine. U Tablici 1 prikazan je približan sadržaj aspartama u uobičajenim namirnicama i pićima. Potrošnja aspartama kod djece od 2 do 5 godina starosti pokazala su 2.5 do 5 miligrama po kilogramu tjelesne težine po danu. Po svim istraživanjima, pokazano je da Amerikanci ipak uzimaju znatno manje aspartama od ostatka svijeta. Preporučeni dnevni unos je do 50 miligrama po tjelesnoj težini, a u ostatku svijeta do 40 miligrama po kilogramu [11]. U Tablici 2 prikazan je unos aspartama u SAD-u.

Tablica 1. Približan sadržaj aspartama u uobičajenim namirnicama i pićima [11]

HRANA	VELIČINA PORCIJE	UDIO ASPARTAMA (mg)
Pića	355 mL	180
Jogurt	240 mL	125
Vruća čokolada	180 mL	50
Stolno sladilo	1 paket	35
Puding	120 mL	25

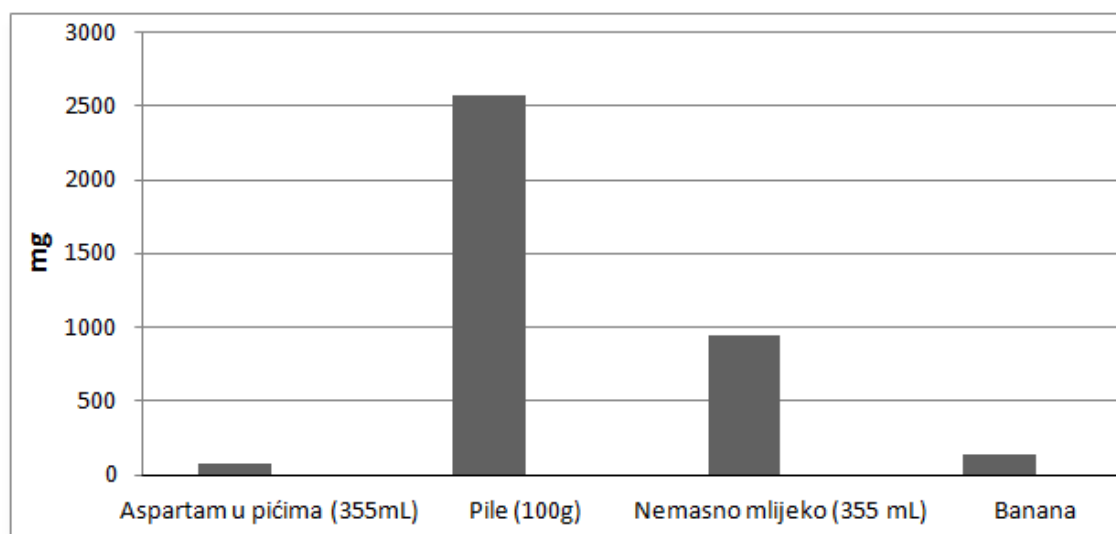


Tablica 2. Unos aspartama (mg/kg tjelesne mase po danu) u SAD-u, 14-dnevni prosjek [11]

Vrijeme istraživanja	Opća populacija	2-5 godina	Individualci na dijeti	Trudnice	Dijabetičari
1984-1985.	1.6	3.1	1.6	2.0	2.1
1985-1986.	2.1	4.8	2.2	2.2	2.2
1986-1987.	2.1	3.7	2.3	2.5	3.0
1987-1988.	2.3	2.6	2.6	2.8	3.3
1988-1989.	2.2	4.0	2.5	2.6	2.6
1989-1990.	2.5	3.1	2.7	3.2	2.7
1990-1991.	2.8	3.5	2.8	3.7	3.4
1991-1992.	3.0	5.2	3.3	4.2	3.3

Postoje nagađanja da aspartam i njegovi sastojci konzumirani u kombinaciji s hranom koja sadrži mononatrijev glutamat (MSG) mogu rezultirati povećanjem koncentracije aspartama i glutamata u plazmi koje može povećati rizik od povrede mozga. Unatoč tome, brojna metabolička istraživanja su pokazala da je nemoguće da čovjek može konzumirati dovoljnu količinu aspartama koja bi podigla koncentraciju samog aspartama i glutamata u plazmi, čak i kada se kombinira s MSG-om te da izazove toksičnost [11]. U Tablici 3 prikazan je sadržaj asparaginske kiseline u namirnicama i pićima u usporedbi s pićem 100% zaslađenim aspartamom

Tablica 3. Sadržaj asparaginske kiseline u raznim namirnicama i pićima u usporedbi s pićem 100% zaslađenim aspartamom [11]



## 8.5. Fenilalanin i neurokemija

Fenilalanin kao sastojak aspartama može promijeniti funkciju mozga i posljedično rezultirati glavoboljama, promjenama u ponašanju, raspoloženju i kognitivnim promjenama. U istraživanjima je ipak dokazano da velike doze nemaju učinak na središnji živčani sustav i na neurotransmitere. Unatoč velikom povećanju fenilalanina u plazmi nema dosljednih efekata na kemiju mozga čak i s dozama aspartama povećanim preko 1000 puta [11].

## 8.6. Sigurnost metanola iz aspartama u ishrani

Ishrana koja uključuje voće, povrće, sokove, vina i druga alkoholna pića osigurava veću količinu metanola nego što to osigurava aspartam iz produkata. Najmanje 50 miligrama po kilogramu tjelesne težine aspartama se treba unijeti da bi se mogao vidjeti porast u koncentraciji metanola u krvi. Koncentracija formijata u krvi koji je toksični metabolit metanola se ne povećava čak i kod primjene intravenske koncentracije aspartama do 200 miligrama po kilogramu tjelesne težine, što znači da je nemoguće za ljudski organizam konzumirati toliko aspartama u proizvodima da se povisi koncentracija formijata u krvi do toksičnih razina [11].

## 8.7. Povezanost aspartama i glavobolje

Nikakva povezanost ne postoji između glavobolje i aspartama što se moglo zaključiti u brojnim nasumičnim, duplim slijepim istraživanjima, gdje su postojale placebo grupe ljudi koji su bili uvjereni da aspartam uzrokuje njihove glavobolje. Istraživanja provedena kod pojedinaca koji su bili uvjereni da aspartam uzrokuje njihove glavobolje, zajedno s istraživanjima kod zdravih odraslih osoba i oboljelih heterozigota od fetoketonurije, pokazuju da nema efekata aspartama na kliničke napadaje ili na elektroencefalografiji [11].

## 8.8. Povezanost aspartama i alergijske reakcije

Nekoliko pojedinačnih slučajeva pokazuju povezanost aspartama s alergijskim reakcijama i zbog toga su provedena klinička istraživanja kako bi se proučio ovaj problem. Napravljena su dva istraživanja od kojih jedno uključuje procjenu alergijske reakcije s diketopiperazinom i betaaspartamom koji su produkti aspartama. Povezanost aspartama i alergijske reakcije istraživala se u kliničkim studijama, gdje su istraživanja pokazala da aspartam nije alergen. Nasuprot tome, životinjska i *in vitro* istraživanja pokazuju da aspartam ne djeluje direktno na mastocyte ili bazofile ali da uzrokuje upalu uključujući edem, formaciju vezivnog tkiva i artritis [11].

## 8.9. Aspartam i tumori mozga

U kasnim sedamdesetima bilo je provedeno istraživanje koje je sugeriralo da bi aspartam mogao biti povezan s tumorima mozga. U istraživanju je pokazano da su dobiveni rezultati ovisni o dozi aspartama tj. postoji povezanost između doze aspartama i tumora mozga. Bez obzira na tvrdnje iz kasnih sedamdesetih, regulatorne agencije i stručne komisije uključujući FAD (SAD), Health protection branch (Kanada) i Committee on toxicity (Ujedinjeno Kraljevstvo) proučile su te informacije prema standardnim i internacionalno prihvaćenim kriterijima, te došle do zaključka da aspartam nije kancerogen [11].

## 8.10. Korištenje aspartama u potencijalno osjetljivoj populaciji

Zbog posebne osjetljivosti na aspartam proučavane su subpopulacije koje uključuju osobe heterozigote koji boluju od fenilketonurije, pojedince s vrtoglavicama, oboljele od depresije, Parkinsonove bolesti, bubrežnih bolesti i bolesti jetre. Proučavanja kod heterozigota oboljelih od fenilketonurije pokazuju da aspartam čak i u količinama 90% većim od uobičajenog konzumiranog nivoa pokazuju da su koncentracije fenilalanina u plazmi i dalje sigurne. Ali druge studije dokazuju da oboljeli od fenilketonurije ne mogu u potpunosti procesirati fenilalanin te je za njih aspartam vrlo toksičan. Utjecaji aspartama kod oboljelih od Parkinsonove bolesti i individualaca s bolestima jetre i bubrega nisu viđeni.

## 8.11. Endokrina funkcija i aspartam

Zbog prehranjenih restrikcija, individualci koji boluju od šećerne bolesti su veći potrošači aspartama. Provedena su istraživanja kako bi se dokazao utjecaj aspartama na koncentracije glukoze i inzulina u plazmi. Zaključeno je da aspartam nema učinka na glikemijski odgovor kod zdravih pojedinaca i onih oboljelih od šećerne bolesti. Dodatni rezultati pokazuju da aspartam nema utjecaj na kontrolu šećera uključujući koncentracije glikohemoglobina kada je aspartam dan dijabetičarima tijekom osamnaest tjedana. Aspartam također nema efekte na druge hormone kao što su kortizol, prolaktin i hormon rasta. Neke studije pokazuju da aspartam nema učinka na cefaličnu fazu oslobađanja inzulina što se suprostaavlja sugestijama da aspartam može uzrokovati cefaličnu fazu oslobađanja inzulina i tako utjecati na glad. Dakle, aspartam se smatra kao prihvaćeni zaslađivač kod oboljelih od šećernih bolesti prema Američkom društvu dijabetičara (The American diabetes association) [11].

## **9. PROCJENA APETITA UNOSA HRANE I KORISNOSTI KOD KONTROLE TJELESNE TEŽINE**

Visoko intenzivni zaslađivači kao što je aspartam mogu osigurati slatkoću i ugodan okus bez dodavanja kalorija u ishranu i tako mogu pomoći pri kontroli tjelesne težine kod motiviranih individualaca. Iako postoje par istraživanja koja pokazuju da aspartam povećava glad ili apetit, brojna druga istraživanja nisu pokazala takve rezultate. Istraživanja pretilih osoba koje nemaju šećernu bolest i osoba s normalnom tjelesnom težinom pokazuju da kod zamjene saharoze s aspartamom dolazi do smanjenog unosa kalorija. Dakle, ti rezultati pokazuju da aspartam može utjecati na apetit i unos hrane. Kod istraživanja o gubitku tjelesne težine program kontrole težine koji uključuje hranu i piće koji su bazirani na aspartamu olakšava gubitak tjelesne težine kao i dugotrajno održavanje smanjene tjelesne težine. Ovi rezultati sugeriraju da aspartam kada je komponiran u programe gubljenja težine koji također uključuju tjelovježbu i promjene ponašanja, može pomoći kod dugoročne kontrole tjelesne težine [11].

## 10. STUDIJE O TOKSIČNOSTI ASPARTAMA

Kasnih 1990-tih proveden je pokus koji će osigurati adekvatnu procjenu potencijalne kancerogenosti aspartama. U Cesare Maltoni centru za istraživanje raka (CMCRC/ERF) provodila su se istraživanja na 1800 Sprague-Dawley štakora (100 do 150 / po spolu / po grupi). Aspartam je dodan u standardnu ishranu štakora u količinama od: sto tisuća, pedeset tisuća, deset tisuća, dvije tisuće, četiristo, osamdeset ili nula ppm da bi se stimulirao dnevni unos od pet tisuća, dvije i pol tisuće, petsto, sto, dvadeset, četiri ili nula miligrama po kilogramu tjelesne težine. Liječenje životinja počelo je u osmom tjednu starosti i nastavilo se sve do spontane smrti. Rezultati prikazani u Tablici 4 pokazuju da aspartam uzrokuje povećanje limfoma/leukemija i malignih tumora bubrega i mokraćovoda kod ženskih primjeraka i malignih tumora perifernih živaca kod muških, ovisno o dozi. Ovi rezultati pokazuju po prvi put da je aspartam kancerogeni spoj koji je sposoban prouzrokovati malignost u različitim dozama, uključujući doze manje nego trenutno prihvaćen dnevni unos za ljude (50 mg/kg tjelesne težine u SAD i 40 mg/kg tjelesne težine u EU).

Drugo CMCRC/ ERF istraživanje je provedeno na četiristo Sprague-Dawley štakora (70-95 / spolu / grupi). Aspartam je dodan u standardnu ishranu štakora u količinama od dvije tisuće, četiristo ili nula ppm da bi se stimulirao dnevni unos od sto, dvadeset i nula miligrama po kilogramu tjelesne težine. Liječenje životinja počelo je dvanaestog dana fetalnog života i trajalo je do njihove prirodne smrti. Rezultati drugog istraživanja pokazuju povećanje učestalosti limfoma/leukemija kod ženskih štakora uzimajući u obzir prvo istraživanje. Štoviše, istraživanja pokazuju da kada cijeloživotno izlaganje aspartamu počinje tijekom fetalnog života očekivanja su da će doći do ranije pojave limfoma kod ženskih štakora. Dodatno, po prvi puta je primjećeno značajno povećanje raka dojke kod ženskih primjeraka. Rezultati drugog istraživanja potvrđuju rezultate prvog pokusa multipotencijalne kancerogenosti aspartama i demonstriraju da razvojno izlaganje pogoršava kancerogene efekte.

Tablica 4. Učestalost malignih tumora kod muških (m) i ženskih (ž) Sprague-Dawley štakora starih 8 tjedana koji su konzumirali aspartam [12]

Doza ppm (mg/kg tjelesne težine)	Životinje		Životinje koje imaju maligne tumore (%)	Životinje koje imaju tumore perifernih živaca (%)	Životinje koje imaju karcinom zdjelice i mokraćovoda (%)	Životinje koje imaju limfom/leukemiju (%)
	Spol	Broj				
100 000 (5000)	M	100	43.0	4.0	1.0	29.0
	ž	100	51.0	2.0	4.0	25.0
	m+ž	200	47.0	3.0	2.5	27.0
50 000 (2500)	M	100	38.0	3.0	1.0	20.0
	ž	100	58.0	1.0	3.0	25.0
	m+ž	200	48.0	2.0	2.0	22.5
10 000 (500)	M	100	34.0	2.0	1.0	15.0
	ž	100	40.0	1.0	3.0	19.0
	m+ž	200	37.0	1.5	2.0	17.0
2 000 (100)	M	150	40.0	1.3	0.7	22.0
	ž	150	44.7	2.0	2.0	18.7
	m+ž	300	42.4	1.7	1.3	20.3
400 (20)	M	150	32.0	2.0	-	16.7
	ž	150	46.7	-	2.0	20.0
	m+ž	300	39.4	1.0	1.0	18.3
80 (4)	M	150	29.3	0.7	-	15.3
	ž	150	42.7	1.3	0.7	14.7
	m+ž	300	36.0	1.0	0.3	15.0
0 (0)	M	150	35.3	0.7	-	20.7
	ž	150	36.7	-	-	8.7
	m+ž	300	36.0	0.3	-	14.7

Između 2005 i 2007 godine istraživanja su pokazala da je aspartam kancerogen za štakore. Epidemiološka istraživanja na Harvardu 2012. su pokazala značajno povećanje rizika za ne-Hodgkin limfom i multipli mijelom kod muškaraca koji su konzumirali dijetalne gazirane sokove koji sadržavaju aspartam.

Tijekom zadnjih nekoliko godina proširena su saznanja o kancerogenim rizicima aspartama dosljednijim i zabrinjavajućim nalazima kod životinja i ljudi. Postavlja se pitanje kako je najbolje nastaviti da bi se što bolje zaštitilo ljudsko zdravlje. Potrebno je uzeti u obzir da je zadnjih četrdesetak godina opće prihvaćeno među znalcima kemijske kancerogenosti aspartama da on uzrokuje značajno povećanje učestalosti raka kod eksperimentalnih životinja u dobro provedenim dugotrajnim biološkim testovima, koji predviđaju kancerogeni rizik kod ljudi čak i pri nedostatku zaključnih epidemioloških podataka.

Drugo, podaci kancerogenog rizika aspartama dokazuju da nema ili je malo dobrobitnih efekata aspartama i preporučeno je da se dnevni unos aspartama smanji u populaciji. Daljni koraci ograničavaju konzumiranje aspartama i potrebno je zaštititi najosjetljivije grupe populacije, osobito trudnice i djecu. Djeca su glavni potrošači proizvoda koje sadrže aspartam i njihova osjetljivost prema kemijskim opasnostima je veća nego kod odraslih. Nema epidemioloških podataka koji pokazuju rizik raka kod djece koja su prenatalno ili tijekom adolescencije izložena aspartamu [13].



## 11. NEŽELJENE REAKCIJE I NEŽELJENI EFEKTI ASPARTAMA

Sastojci aspartama mogu dovesti do određenih zdravstvenih problema koji se mogu dogoditi postupno, ali i odmah nakon uzimanja. Prema doktoru Lendonu Smithu postoji veliki udio populacije koji pati od neželjenih efekata koji su povezani s aspartamom, ali i dalje nemaju pretpostavku zašto lijekovi ne olakšavaju njihove simptome. Međutim, postoji i dio populacije koji konzumira aspartam, ali nema nikakvih reakcija na njega iako su i ovi pojedinci osjetljivi na dugotrajno svakidašnje izlaganje aspartamu i njegovim komponentama koje su toksične.

Neželjene posljedice konzumiranja aspartama obuhvaćaju:

1. Oko - sljepoća na jedno ili oba oka, smanjen noćni vid, bol u jednom ili oba oka.
2. Uho - tinitus, teška intolerancija na buku.
3. Neurološke poteškoće - epileptički napadaji, glavobolje, migrene, vrtoglavice, konfuzija, gubitak pamćenja, teška izmorenost i pospanost, parastezija ili trnuće ekstremiteta, poteškoće u govoru, hiperaktivnost i nemirnost nogu i tremori.
4. Psihološke i psihijatrijske poteškoće - depresija, iritabilnost, agresija, anksioznost, promjene osobnosti, insomnija i fobije.
5. Grudni koš - palpitacija, tahikardija, kratki dah i hipertenzija.
6. Gastrointestinalne poteškoće - mučnina, dijareja, ponekad krvava stolica, abdominalna bol i bol prilikom gutanja.
7. Koža i alergije - svrab bez osipa, respiratorne alergije kao što je astma.
8. Endokrine i metaboličke poteškoće – gubitak kontrole šećerne bolesti, menstrualne promjene, stanjivanje ili gubitak kose, nagli gubitak težine ili postupno dobivanje na težini, hipoglikemija i teški predmenstrualni sindrom (PMS).
9. Aspartam može potaknuti, oponašati ili uzrokovati sljedeće bolesti: sindrom kroničnog umora, Epstein - Barr, postpolio sindrom, lajmska bolest, Gravesova bolest, Alzheimerova bolest, epilepsija, multiplaskleroza, hipotiroidizam, fibromijalgija, lupus i ne-Hodgkin limfom [14].

Aspartam mijenja odnose aminokiselina u krvi, blokira ili smanjuje koncentracije serotonina, tirozina, dopamina, norepinefrina i adrenalina. Zato je tipično da simptomi aspartama ne mogu biti dokazani u laboratorijskim testovima. Neke bolesti i poremećaji mogu zapravo biti posljedica toksičnog djelovanja i trovanja velikim količinama aspartama. Mnogi znanstvenici smatraju da su brojne bolesti današnjice uzrok naše prehrane i našeg okruženja.

## 12. ZAKLJUČAK

Aspartam je ime za umjetni ne-karbonirani zaslađivač, aspartilfenilalanin-1-metil ester, tj. ester s dipeptidom od aminokiselina, asparginske kiseline i fenilalanina. Označen je pod brojem zaštitnog znaka kao *Equal* i *Canferel* i sastojak je približno šest tisuća prehrambenih proizvoda širom svijeta. Najčešće se nalazi u dijetalnim gaziranim pićima, slatkišima, žvakačim gumama i određenim vitaminskim sastojcima. U Europskoj Uniji poznat je pod kodom E951. Također se koristi kao zamjena za šećer kod oboljelih od šećerne bolesti. U zadnjih dvadeset godina, aspartam koriste stotine milijuna ljudi širom svijeta. Opsežna prvotna istraživanja koja su učinjena s aspartamom pokazuju sigurnost aspartama. Nasuprot tome, postoje i novija istraživanja koja dokazuju da nema povezanosti između aspartama i tumora nego da štetu i neželjene reakcije zapravo čine njegovi sastojci, uključujući aminokiselinu fenilalanin koja je štetna za osobe rođene sa fenilketonurijom, kongenitalnom bolesti kod koje oboljeli ne mogu procesirati fenilalanin. Asparaginska kiselina je aminokiselina koja je česta u hrani. Otprilike 40% aspartama se razlaže na asparaginsku kiselinu. Asparginska kiselina je klasificirana kao eksitoksin tj. pobudni toksin koji oštećuje živčane stanice tako što uzrokuje pretjeranu stimulaciju neurotransmitera. Svaka supstanca koju unosimo u organizam u prevelikim dozama je štetna za organizam i za naše zdravlje pa tako i aspartam. U visokim dozama sastojci aspartama mogu uzrokovati različite neželjene efekte i reakcije, ali kada se uzimaju u umjerenim dozama ne mogu narušiti fiziološke funkcije ljudskog organizma.

### 13. LITERATURA

- [1] Sutlović Davorka, Toksikologija hrane, Redak, Split, 2011.
- [2] Vinković Vrček Ivana, Lerotić Dada, Aditivi u hrani, Školska knjiga, Zagreb, 2010.
- [3] [https://www.google.hr/search?q=aspartam+u+picima&client=opera&hs=Ewx&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj-priW7JPVAhXlF5oKHRMwD4AQ\\_AUICigB&biw=1366&bih=658#tbm=isch&q=zero+cola&imgcr=6hts3le4npxO4M](https://www.google.hr/search?q=aspartam+u+picima&client=opera&hs=Ewx&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj-priW7JPVAhXlF5oKHRMwD4AQ_AUICigB&biw=1366&bih=658#tbm=isch&q=zero+cola&imgcr=6hts3le4npxO4M): (10.07.2017.)
- [4] <http://www.livestrong.com/article/389334-a-list-of-foods-containing-aspartame/> (01.07.2017.)
- [5] [https://www.google.hr/search?q=form+of+aspartame&client=opera&hs=WKd&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiD4YSB7ZPVAhWnJ5oKHeOrCeUQ\\_AUICigB&biw=1366&bih=658#imgcr=6maxp0YJWs1GBM](https://www.google.hr/search?q=form+of+aspartame&client=opera&hs=WKd&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiD4YSB7ZPVAhWnJ5oKHeOrCeUQ_AUICigB&biw=1366&bih=658#imgcr=6maxp0YJWs1GBM) (10.07.2017.)
- [6] Serdar Maja, Knežević Zorka, Određivanje umjetnih sladila u osvježavajućim bezalkoholnim pićima i posebnim prehrambenim proizvodima metodom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti, Arhiv za higijenu rada i toksikologiju 62 (2011) 169-172.
- [7] Pesek Joseph J., Matyska Maria T., Determination of aspartame by high-performance capillary electrophoresis, Journal of Chromatography A 781 (1997) 423-428.
- [8] Viplava Prasad U., Divakar T. E., Sastry C. S. P., Veerabhadra Rao M., Kapur O. P., New methods for the determination of aspartame, Food Chemistry 28 (1988) 269-278.
- [9] [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate\\_publications/files/factsheetaspartame.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheetaspartame.pdf) (03.07.2017)
- [10] Tschanz Christian, Butchko Harriett H., Stargel W. Wayne, Kotsonis Frank N., The clinical evaluation of a food additive: assessment of aspartame, CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington D. C., 1996.

- [11] Butchko H. Harriett, Aspartame, Review of safety, Regulatory Toxicology and Pharmacology 35 (2002) 1-93.
- [12] Soffritti Morando, Belpoggi Fiorella, Degli Esposti Davide, Falcioni Laura, Bua Luciano, Consequences of exposure to carcinogens beginning during developmental life, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 102 (2008) 118-124.
- [13] Soffritti Morando, Padovani Michela, Tibaldi Eva, Falcioni Laura, Manservigi Fabiana, Belpoggi Fiorella, The carcinogenic effects of aspartame: The urgent need for regulatory re-evaluation, American Journal of Industrial Medicine 57 (2014) 383-397.
- [14] <http://www.healthline.com/health/aspartame-side-effects#outlook8> (04.07.2017.)